



TITLE:

Metabolomic Profiles of Placenta in  
Preeclampsia: Antioxidant Effect of  
Magnesium Sulfate on Trophoblasts in Early-  
Onset Preeclampsia( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Kawasaki, Kaoru

---

CITATION:

Kawasaki, Kaoru. Metabolomic Profiles of Placenta in Preeclampsia: Antioxidant Effect of Magnesium Sulfate on Trophoblasts in Early-Onset Preeclampsia. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21998>

RIGHT:

|   |   |     |     |
|---|---|-----|-----|
| 京都大学  | 博士（医学）  | 氏 名 | 川崎薫 |
| 論文題目  | Metabolomic Profiles of Placenta in Preeclampsia: Antioxidant Effect of Magnesium Sulfate on Trophoblasts in Early-Onset Preeclampsia<br>(妊娠高血圧腎症の胎盤におけるメタボローム解析：硫酸マグネシウムの早発型妊娠高血圧腎症の胎盤における抗酸化作用) |     |     |
| (論文内容の要旨)   |   |     |     |
| <p>妊娠高血圧腎症は高血圧および蛋白尿を主徴とし、全妊婦の 2-8%に発症する。妊娠高血圧腎症は時に子癇や脳出血を生じ、母児死亡に至ることもある重篤な疾患である。妊娠 34 週未満に発症する早発型は胎盤の形成不全に起因し、妊娠 34 週以降に発症する遅発型は非妊娠時から潜在する血管内皮障害が主な原因と考えられている。唯一の根本的な治療は胎盤の娩出すなわち分娩であるが、早発型の場合は児の未熟性ゆえ分娩時期に苦慮する。硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) は重症妊娠高血圧腎症の患者に対し、子癇の予防や治療目的に通常短期間(48 時間以内) 投与される。先行研究により MgSO<sub>4</sub>の長期投与 (48 時間以上) は早発型重症妊娠高血圧腎症の病勢を緩和し妊娠期間を延長することを明らかにしたが、その機序は不明であった。本研究では MgSO<sub>4</sub>が妊娠高血圧腎症の胎盤に与える影響を検討することを目的とした。</p> <p>まず、正常妊娠と重症妊娠高血圧腎症の胎盤 (各 n=10) における代謝産物をキャピラリー電気泳動-質量分析法により網羅的に測定したところ、208 の代謝産物が同定された。階層的クラスター解析および主成分分析を行ったところ、早発型妊娠高血圧腎症は正常妊娠や遅発型妊娠高血圧腎症と胎盤における代謝産物プロファイルが異なることが判明した。早発型妊娠高血圧腎症とその他を区分する第 2 主成分に貢献度の高い代謝産物として、抗酸化物質であるグルタチオンが抽出された(r=0. 641, p=0. 0023)。グルタチオン量は、早発型妊娠高血圧腎症の胎盤で著しく増加していたが、これは娠高血圧腎症の胎盤ではグルタチオン量が低下しているとする既報に反する結果であった。本研究で解析した早発型妊娠高血圧腎症の全症例で MgSO<sub>4</sub>が長期投与されており、MgSO<sub>4</sub>がグルタチオン産生に関与すると推測された。そこで、MgSO<sub>4</sub>が TCL1 (ヒト絨毛細胞株) に及ぼす影響をメタボローム解析により評価したところ、174 の代謝産物が同定された。MgSO<sub>4</sub>による代謝産物の変化を主成分分析したところ、グルタチオンは通常培養ではなく H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を添加した酸化ストレス条件下で第 1 主成分に貢献度の高い代謝産物として抽出された(r=0. 986, p=0. 0003)。次に、グルタチオン合成経路における律速酵素である γ グルタミルシステイン合成酵素の発現を定量 PCR を用い検討したところ、MgSO<sub>4</sub>を添加した TCL1 および MgSO<sub>4</sub>を長期投与された早発型妊娠高血圧腎症の胎盤で有意に増加していた。また、MgSO<sub>4</sub>は TCL1 における H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による活性酸素種の産生を有意に抑制した。最後に、妊娠高血圧腎症症例の生体内における酸化ストレスの程度を尿中 8-isoprostane を用いて継時的に評価した。MgSO<sub>4</sub>を投与した早発型の重症妊娠高血圧腎症 (5 例) では尿中 8-isoprostane 値が MgSO<sub>4</sub>の投与前に比べ減少した。一方、MgSO<sub>4</sub>を投与されていない非重症妊娠高血圧腎症 (4 例) のうち 3 例は 8-isoprostnane 値に変化を認めず、1 例は増加し重症妊娠高血圧腎症に進展した。</p> <p>以上の結果より、早発型妊娠高血圧腎症に対する MgSO<sub>4</sub>投与は、酸化ストレスが増大している絨毛細胞においてグルタチオン合成経路における律速酵素発現を増加させることによりグルタチオン産生を増加させ、胎盤において抗酸化作用を増強することにより早発型妊娠高血圧腎症の病態緩和に寄与する可能性が示唆された。</p> |   |     |     |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究では、当初、妊娠高血圧腎症 (PE : preeclampsia) の病態解明を目的に胎盤メタボローム解析を施行した。早発型 PE 胎盤ではその他 (正常や遅発型) と代謝プロファイルが異なり、グルタチオン (GSH:glutathione) が有意に増加していた。GSH 高値となった理由として早発型 PE 胎盤の病態を反映している可能性、もしくは当院で施行している MgSO<sub>4</sub>長期投与による影響を考えた。そこで、絨毛細胞における MgSO<sub>4</sub>の GSH 産生に対する影響を検討した。酸化ストレス下の絨毛細胞株 TCL1 に対しメタボローム解析を行うと、MgSO<sub>4</sub>により GSH が増加した。また TCL1 細胞では MgSO<sub>4</sub>により GSH 合成酵素の発現も増加した。さらに MgSO<sub>4</sub>は TCL1 細胞における活性酸素種の産生を抑制した。MgSO<sub>4</sub>を長期投与した早発型 PE5 例では尿中 8-isoprostane (酸化ストレスマーカー) が MgSO<sub>4</sub>投与前より有意に減少した。MgSO<sub>4</sub>を投与されない非重症型 PE4 例のうち 3 例は 8-isoprostane が変化せず、1 例は増加し重症 PE に進展した。</p> <p>本研究により MgSO<sub>4</sub>が絨毛細胞において GSH の産生を増加させ抗酸化作用を発揮する可能性が示唆された。しかし、臨床検体では対照群の検体採取に制約があるため、MgSO<sub>4</sub>の PE 胎盤における働きについては未解明な点が多く、今後の研究課題である。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年 5 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |  |  |  |
| 要旨公開可能日：                      年              月              日 以降  |  |  |  |